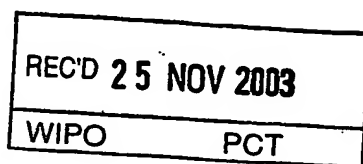


PCT/CN03/00849

证 明



本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003 08 18

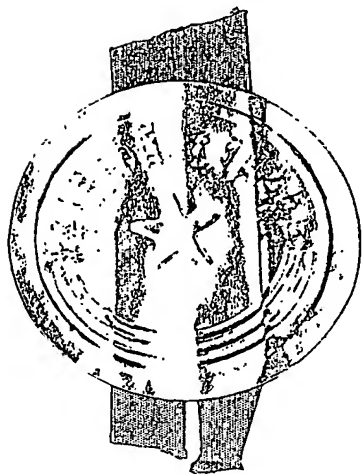
申 请 号： 03 1 53569.0

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 含非甾体抗炎药物的缓释注射剂

申 请 人： 王玉万

发明人或设计人： 王玉万； 潘贞德； 戴晓曦



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2003 年 10 月 22 日

权 利 要 求 书

1、一种含水不溶性或微水溶性非甾体抗炎药物的缓释注射剂，其特征在于组成制剂的主要介质为具有缓释作用的疏水性液体分散介质，制剂组成为：

a、非甾体抗炎药 1-20 % (W/V)；

b、疏水性分散介质加至 100% (V/V)；

c、必要时加入其它助剂（非离子表面活性剂、助溶剂、助悬剂、抗氧剂及其它亲水性载体材料等）。

2、按权利要求 1 所述的制剂，其特征在于所述的非甾体抗炎药物包括：水杨酸衍生物、吡唑酮类、对氨基酚衍生物、吲哚及茚乙酸、芳基烷酸类（如杂芳基乙酸、芳基丙酸）、1, 2-苯并噻嗪类（如烯醇酸类）、链烷酮、邻氨基苯甲酸类（灭酸类）及其它 COX-2 抑制剂；首选用于制备本发明制剂的非甾体抗炎药物为：吲哚美辛 indomethacin、酮洛芬 ketoprofen、美洛昔康 meloxicam、萘普生 naproxen、卡布洛芬 caprofen、酮洛酸 ketorolac、氟尼辛 flunixin、双氯芬酸 diclofenac、吡罗昔康 piroxicam 等，它们可以溶解状态（分子状态）存在于制剂中，也可以细微颗粒状态悬浮于制剂中。

3、按权利要求 1 所述的制剂，其特征在于：

(1)、所述的疏水性分散介质包括：苯甲酸苄酯、甘油三乙酸酯、合成的或从植物中提取的脂肪酸酯类物质、矿物油（如液体石蜡油）或二甲基硅油，优选由 1, 2-丙二醇或丙三醇与中等链长的脂肪酸形成的酯类化合物或甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯或蓖麻油或油酸乙酯，用于本制剂制备，它们可一种以上一起使用。

(2)、所述的助悬剂优选氢化蓖麻油（HCO）、硬脂酸铝。

(3)、所述的助溶剂优选：乙醇、1, 2-丙二醇、甲醛缩甘油、二甲基乙酰胺、N-甲基-吡咯烷酮等吡咯烷酮类化合物，它们可一种以上组成共溶剂使用。

(4)、所述的其它亲水性载体材料为聚乙烯吡咯烷酮（PVP）或聚乙二醇（PEG），在制剂中它们可以固体分散体微粒状态（粒径小于 90 μ m）存在。

(5)、所述的非离子型表面活性剂为：甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖酯、去水山梨醇高级脂肪酸酯 Span、聚氧乙烯去水山梨醇高级脂肪酸酯缩合物 Tween、聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物 Myrjs、聚氧乙烯与高级脂肪醇的缩合物 Brijjs、平平加 Paregal、

乳化剂 OP、聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、普流罗尼 Pluronic。

4、按权利要求 1-3 所述，其特征在于所述的制剂组成为：

- a、非甾体抗炎药 3-20% (W/V)；
- b、HCO 0-10% (W/V)；
- c、抗氧化剂 0-0.3% (W/V)；
- d、助溶剂 0-40% (V/V)；

e、苯甲酸苄酯或甘油三乙酸酯或联合使用至 100%；或二甲基硅油加至 100% (V/V)；或蓖麻油/苯甲酸苄酯 (1:0.5-3) 加至 100%；或蓖麻油/油酸乙酯至 100%；或蓖麻油/辛-癸酸三甘油酯至 100%。

5、依据权利要求 2-4 所述，其特征在于所述的制剂组成如下：

配方 (1)：吲哚美辛 5-20% (W/V)、N-甲基-吡咯烷酮或 1, 2-丙二醇 10-30% (V/V)、甘油三乙酸酯加至 100% (V/V)。

配方 (3)：双氯芬酸 4-10% (W/V)、N-甲基-吡咯烷酮 5-30% (V/V)、甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯/蓖麻油 (1: 1-3) 加至 100% (V/V)。

配方 (4)：吲哚美辛、酮洛芬或双氯芬酸微粉 3-15% (W/V)、甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯加至 100% (V/V)、必要时，加少量的助悬剂，如 0.1-10% (W/V) 的 HCO、必要时加入 10-60% (V/V) 的 1, 2-丙二醇。

配方 (5)：双氯芬酸 3-10% (W/V)、HCO 0.5-2.5% (W/V)、苯甲醇 1% (V/V)、甘油三乙酸酯至 100% (V/V)。

配方 (6)：a、酮洛芬 1-10% (W/V)，b、苯甲醇 0-1% (V/V)，c、抗氧化剂 0-0.3% (W/V)，d、乙醇或 1, 2-丙二醇或甲醛缩甘油 0-20% (V/V)，e、苯甲酸苄酯或油酸乙酯或三甘油辛-癸酸酯或它们一种以上联合使用，或它们一种或一种以上与蓖麻油一起使用，至 100% (V/V)。

配方 (7)：酮洛芬或双氯芬酸 1-10% (W/V)、HCO 0-5% (W/V)、二甲基硅油至 100% (V/V)。

6、按权利要求 2 所述，其特征在于所述的非甾体抗炎药物可制备成微粉，将微粉分散于液体分散介质中，制备成混悬注射剂；制剂组成为：非甾体抗炎药物微粉 1-20% (W/V)，液体分散介质及助剂至 100% (V/V)。

7、按权利要求 6 所述，其特征在于：

(1)、所述的液体分散介质包括：水、1, 2-丙二醇、丙三醇、甲醛缩甘油，它们可一种以上一起使用；

(2)、所述的助剂包括：a、助悬剂，如分子量大于 1000 的聚乙二醇（PEG）、聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、羧甲基纤维素（钠）、甲基纤维素、黄原胶、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇；b、非离子表面活性剂，如甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖酯、去水山梨醇高级脂肪酸酯 Span、聚氧乙烯去水山梨醇高级脂肪酸酯缩合物 Tween、聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物 Myrjs、聚氧乙烯与高级脂肪醇的缩合物 Brij、平平加 Paregal、乳化剂 OP、聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、普流罗尼 Pluronic。c、局部疼痛减轻剂，如：三氯叔丁醇、苯甲醇、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因。

8、按权利要求 6 和 7 所述的含非甾体抗炎药物的混悬注射剂，其特征在于制备方法如下：

方法（1）：将微粉（细度小于 $100\mu\text{m}$ ）状态的活性成份用 1, 2-丙二醇或丙三醇或甲醛缩甘油浸润，之后加入适量的注射用水，搅拌混均后，再加入含助悬剂的水溶液至终体积，必要时加入适量的非离子表面活性剂，即得。

方法（2）：将活性成份与已熔化的 PEG 或已溶解的 PVP 混合，加入少量的乙醇或其它低沸点的助溶剂，加热至活性成份完全溶解，在搅拌条件下冷却至成固体或半固体时，干燥或减压干燥，除去乙醇或低沸点的助溶剂，得活性成份与 PEG 或 PVP 组成的固体分散体；取该固体分散体加水和丙三醇或丙二醇及助剂至终体积。或将活性成份与已熔化的 PEG 或已溶解的 PVP 混合，加入少量的乙醇或其它低沸点的助溶剂，加热至活性成份完全溶解，在搅拌条件下冷却至半固体时，加入剩余介质及助剂，均质化，即得。

方法（3）：取双氯芬酸或吲哚美辛或其它非甾体抗炎药物，加入或不加 HCO，加入乙醇或其它助溶剂（如二甲基乙酰胺等），于 $80-95^{\circ}\text{C}$ 溶解，之后在搅拌条件下加入占制剂体积 10-60% 的丙三醇，再加入少量的注射用水，搅拌至析晶完成后，减压除去乙醇，加入剩余液体介质和助剂（如 PVP、Tween-80）至终体积。

9、按权利要求 8 所述，其特征在于特别选择的制剂组成及制剂方法为：

a、组成：双氯芬酸或吲哚美辛 3-8% (W/V)

HCO 0.5-4% (W/V)

PVP 2-5% (W/V)

Tween-80 1-4% (V/V)

丙三醇 20-60% (V/V)
注射用水 至 100% (V/V)

b、制备方法：取活性成份和 HCO，加入乙醇，于 70-90℃ 加热溶（熔）解，在搅拌条件下加入丙三醇和水，减压除去乙醇或除去部分乙醇，之后加入剩余介质及助剂。

10、依据权利要求 1-9 所述，其特征在于所述的含非甾体抗炎药物的缓释注射剂中还可加入其它治疗药物，组成复方缓释注射剂；选择的其它治疗药物为抗微生物药物，如抗菌药物和抗病毒药物。

说明书

含非甾体抗炎药物的缓释注射剂

技术领域

本发明是一种缓释注射剂，组成注射剂的活性物质为非甾体抗炎药物，制剂中还可加入其它治疗药物，组成复方缓释注射剂。由非甾体抗炎药物与蓖麻油和三甘油辛-癸酸酯或油酸乙酯组成的缓释注射剂，或以水为主要介质制备的混悬注射剂即可医用也可兽医用，以其它有机液体为主要介质制备的含非甾体抗炎药物的缓释注射剂一般仅适用于兽医用。

背景技术

本发明中所述的非甾体抗炎药物都是已知的，在一些药理学专著和药用手册等书中都有较详细的介绍（仇文升，李安良主编，药物化学，高等教育出版社，1999年，348-375页），它包括解热镇痛药类、抗炎药类，如水杨酸类、吡唑酮类、芳基烷酸类、灭酸类、苯并噻嗪类等，这些抗炎药物可通过抑制环氧合酶（COX），从而干扰前列腺素的生物合成来发挥作用，因此，本发明同样包括其它非水溶性的 COX-2 抑制剂。本发明所包括的是那些水不溶性或微水溶性或可经化学修饰转化为水不溶性的非甾体抗炎药物，首选用于制备本发明制剂的非甾体抗炎药物为：吲哚美辛 indomethacin、酮洛芬 ketoprofen、美洛昔康 meloxicam、萘普生 naproxen、卡布洛芬 caprofen、酮洛酸 ketorolac、氟尼辛 flunixin、双氯芬酸 diclofenac、吡罗昔康 piroxicam 等。

本发明的含非甾体抗炎药的制剂中所述的非离子型表面活性剂均为市售商品，包括：烷基酚聚氧乙烯醚（其中的 OP 系列）、聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯（Tween 系列）、蓖麻油聚氧乙烯醚（EL 系列）等。

本发明制剂中所用的甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯或植物油或其它油酯类化合物为市售商品。甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯或精制的注射用植物油在注射剂中应用较广，它们与机体相容性好，对注射部位刺激性小，并且具有一定的缓释作用。我们的实验表明，用乙醇或甲醛缩甘油或 N-甲基-吡咯烷酮或二甲基乙酰胺与苯甲酸苄酯或甘油三乙酸酯或植物油组成的共溶剂对非甾体抗炎药有很好的

溶解作用，所获得的制剂稳定性良好，室温贮存两年活性化合物不析出，不降解，并且具有很好的缓释作用，用于动物解热、镇痛、消炎，可减少用药次数，减少用药成本。如以蓖麻油/苯甲酸苄酯（2：1）为溶剂制备的酮洛芬注射液，以 2-5mg/kg b. w. 皮下注射给药，药效可延长 3-5 天，常规注射剂（水剂）每隔 4-6 小时需注射一次。

将非甾体抗炎药物制备成混悬剂，同样具有很好的缓释效果。组成制剂的分散介质包括水或/和有机液体介质，有机液体介质均为市售商品，包括：甘油三乙酸酯、苯甲酸苄酯、合成的或从植物中提取的脂肪酸酯类、1，2-丙二醇、丙三醇、甲醛缩甘油。

发明内容

1、本发明的含水不溶性或微水溶性非甾体抗炎药物的缓释注射剂，其特征在于组成制剂的主要介质为具有缓释作用的疏水性液体分散介质，制剂组成为：

a、非甾体抗炎药 1-20 % (W/V)；

b、疏水性分散介质加至 100% (V/V)；

c、必要时加入其它助剂（非离子表面活性剂、助溶剂、助悬剂、抗氧剂及其它亲水性载体材料等）。

所述的非甾体抗炎药物包括：水杨酸衍生物、吡唑酮类、对氨基酚衍生物、吲哚及茚乙酸、芳基烷酸类（如杂芳基乙酸、芳基丙酸）、1，2-苯并噻嗪类（如烯醇酸类）、链烷酮、邻氨基苯甲酸类（灭酸类）及其它 COX-2 抑制剂；首选用于制备本发明制剂的非甾体抗炎药物为：吲哚美辛 indomethacin、酮洛芬 ketoprofen、美洛昔康 meloxicam、萘普生 naproxen、卡布洛芬 caprofen、酮洛酸 ketorolac、氟尼辛 flunixin、双氯芬酸 diclofenac、吡罗昔康 piroxicam 等，它们可以溶解状态（分子状态）存在于制剂中，也可以细微颗粒状态悬浮于制剂中。

所述的疏水性分散介质包括：苯甲酸苄酯、甘油三乙酸酯、合成的或从植物中提取的脂肪酸酯类物质、矿物油（如液体石蜡油）或二甲基硅油，优选由 1，2-丙二醇或丙三醇与中等链长的脂肪酸形成的酯类化合物或甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯或蓖麻油或油酸乙酯，用于本制剂制备，它们可一种以上一起使用。

所述的助悬剂优选氢化蓖麻油（HCO）、硬脂酸铝。

所述的助溶剂优选：乙醇、1, 2-丙二醇、甲醛缩甘油、二甲基乙酰胺、N-甲基-吡咯烷酮等吡咯烷酮类化合物，它们可一种以上组成共溶剂使用。

所述的其它亲水性载体材料为聚乙烯吡咯烷酮（PVP）或聚乙二醇（PEG），在制剂中它们可以固体分散体微粒状态（粒径小于 90 μ m）存在。

所述的非离子型表面活性剂为：甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖酯、去水山梨醇高级脂肪酸酯 Span、聚氧乙烯去水山梨醇高级脂肪酸酯缩合物 Tween、聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物 Myrjs、聚氧乙烯与高级脂肪醇的缩合物 Brij、平平加 Paregal、乳化剂 OP、聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、普流罗尼 Pluronic。

按以上所述的制剂，其组成为：a、非甾体抗炎药 3-20%（W/V）；b、HCO 0-10%（W/V）；c、抗氧化剂 0-0.3%（W/V）；d、助溶剂 0-40%（V/V）；e、苯甲酸苄酯或甘油三乙酸酯或联合使用至 100%；或二甲基硅油加至 100%（V/V）；或蓖麻油/苯甲酸苄酯（1：0.5-3）加至 100%；或蓖麻油/油酸乙酯至 100%；或蓖麻油/辛-癸酸三甘油酯至 100%。

按以上所述的制剂，其特征在于优选的制剂组成如下：

配方（1）：吲哚美辛 5-20%（W/V）、N-甲基-吡咯烷酮或 1, 2-丙二醇 10-30%（V/V）、甘油三乙酸酯加至 100%（V/V）。

配方（2）：酮洛芬 2-15%（W/V）、甲醛缩甘油或乙醇 0-20%（V/V）、甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯或联合使用至 100%（V/V）。

配方（3）：双氯芬酸 4-10%（W/V）、N-甲基-吡咯烷酮 5-30%（V/V）、甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯/蓖麻油（1：1-3）加至 100%（V/V）。

配方（4）：吲哚美辛、酮洛芬或双氯芬酸微粉 3-15%（W/V）、甘油三乙酸酯或苯甲酸苄酯加至 100%（V/V）、必要时，加少量的助悬剂，如 0.1-10%（W/V）的 HCO、必要时加入 10-60%（V/V）的 1, 2-丙二醇。

配方（5）：双氯芬酸 3-10%（W/V）、HCO 0.5-2.5%（W/V）、苯甲醇 1%（V/V）、甘油三乙酸酯至 100%（V/V）。

配方（6）：a、酮洛芬 1-10%（W/V），b、抗氧化剂 0-0.3%（W/V），c、苯甲醇 0-1%（V/V），d、乙醇或 1, 2-丙二醇或甲醛缩甘油 0-20%（V/V），e、苯甲酸苄酯或油酸乙酯或三甘油辛-癸酸酯或它们一种以上联合使用，或它们一

种或一种以上与蓖麻油一起使用，至 100% (V/V)。

配方 (7): 酮洛芬或双氯芬酸 1-10% (W/V)、HCO 0-5% (W/V)、二甲基硅油至 100% (V/V)。

2、所述的非甾体抗炎药物可制备成微粉，将微粉分散于液体分散介质中，制备成混悬注射剂；制剂组成及制备方法如下：

(1) 制剂组成：非甾体抗炎药物微粉 1-20% (W/V)，液体分散介质及助剂至 100% (V/V)。所述的液体分散介质包括：水、1, 2-丙二醇、丙三醇、甲醛缩甘油，它们可一种以上一起使用；所述的助剂包括：a、助悬剂，如分子量大于 1000 的聚乙二醇 (PEG)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、羧甲基纤维素 (钠)、甲基纤维素、黄原胶、聚丙烯酸钠、聚乙烯醇；b、非离子表面活性剂，如甘油脂肪酸酯、聚甘油脂肪酸酯、蔗糖酯、去水山梨醇高级脂肪酸酯 Span、聚氧乙烯去水山梨醇高级脂肪酸酯缩合物 Tween、聚氧乙烯高级脂肪酸的缩合物 Myrjs、聚氧乙烯与高级脂肪醇的缩合物 Brijis、平平加 Pregel、乳化剂 OP、聚氧乙烯蓖麻油缩合物、聚氧乙烯氢化蓖麻油缩合物、普流罗尼 Pluronic。c、局部疼痛减轻剂，如：三氯叔丁醇、苯甲醇、普鲁卡因、丁卡因、利多卡因。

(2) 制备方法：

方法 (a)：将微粉 (细度小于 $100\mu\text{m}$) 状态的活性成份用 1, 2-丙二醇或丙三醇或甲醛缩甘油浸润，之后加入适量的注射用水，搅拌混均后，再加入含助悬剂的水溶液至终体积，必要时加入适量的非离子表面活性剂，即得。

方法 (b)：将活性成份与已熔化的 PEG 或已溶解的 PVP 混合，加入少量的乙醇或其它低沸点的助溶剂，加热至活性成份完全溶解，在搅拌条件下冷却至成固体或半固体时，干燥或减压干燥，除去乙醇或低沸点的助溶剂，得活性成份与 PEG 或 PVP 组成的固体分散体；取该固体分散体加水和丙三醇或丙二醇及助剂至终体积。或将活性成份与已熔化的 PEG 或已溶解的 PVP 混合，加入少量的乙醇或其它低沸点的助溶剂，加热至活性成份完全溶解，在搅拌条件下冷却至半固体时，加入剩余介质及助剂，均质化，即得。

方法 (c)：取双氯芬酸或吲哚美辛或其它非甾体抗炎药物，加入或不加 HCO，加入乙醇或其它助溶剂 (如二甲基乙酰胺等)，于 80-95℃ 溶解，之后在搅拌条件下加入占制剂体积 10-60% 的丙三醇，再加入少量的注射用水，搅拌至析晶完成

后，减压除去乙醇，加入剩余液体介质和助剂（如 PVP、Tween-80）至终体积。

特别选择的制剂组成及制剂方法为：

a、组成：双氯芬酸或吲哚美辛 3-8% (W/V)

HCO 0.5-4% (W/V)

PVP 2-5% (W/V)

Tween-80 1-4% (V/V)

丙三醇 20-60% (V/V)

注射用水 至 100% (V/V)

b、制备方法：取活性成份和 HCO，加入乙醇，于 70-90℃ 加热溶（熔）解，在搅拌条件下加入丙三醇和水，减压除去乙醇或除去部分乙醇，之后加入剩余介质及助剂。

本发明所述的含非甾体抗炎药物的缓释注射剂中还可加入其它治疗药物，组成复方缓释注射剂；选择的其它治疗药物为抗微生物药物，如抗菌药物和抗病毒药物，这些抗微生物药物都是已知，在一般的药物手册和抗感染药物手册（如殷凯生，殷民生主编，实用抗感染药物手册，人民卫生出版社，2001 年，1-246 页）中都有较详细的介绍。

本发明制剂可医用或兽用，溶液型缓释制剂或胶体状态的缓释制剂更适于医用，水悬剂适于动物用。

具体实施方式

下面用实例予以说明本发明制剂，但实例不限制本发明的范围，本发明的范围与核心内容依据权利要求加以确定。

实例 1、含 10% 吲哚美辛的注射剂

吲哚美辛 10% (W/V)

N-甲基-吡咯烷酮 30% (V/V)

对羟基苯甲酸甲酯 0.18% (W/V)

对羟基苯甲酸丙酯 0.02% (W/V)

甘油三乙酸酯 加至 100% (V/V)

实例 2、含酮洛芬 20% 的注射剂

将 20g 酮洛芬用 20ml N-甲基-吡咯烷酮溶解，之后加入含 0.3% BHT 的甘油三乙酸酯溶液至终体积。

实例 3、含萘普生 10%的注射剂

将 5g 萘普生用 10ml N-甲基-吡咯烷酮溶解，之后加入含 0.15% BHT 和 0.15% BHA 抗氧剂的甘油三乙酸酯/苯甲酸苄酯至终体积。

实例 4、含酮洛芬 10%的缓释注射剂

将 11g 酮洛芬用 15ml 甲醛缩甘油溶解，之后加甘油三乙酸酯至 100%。

实例 5、含酮洛芬 5%的缓释注射剂

将酮洛芬 5.5g、PVP 10g,加入乙醇，加热至 70℃溶解之，除去乙醇，使之固化，制得 PVP/酮洛芬固体分散体，真空干燥并粉碎，使之小于 90 μ m，即得 PVP/酮洛芬固体分散体微粒，将该固体分散体分散于一定量的甘油三乙酸酯中，过胶体磨，均质化，加入甘油三乙酸酯至 100%，即得本制剂。

实例 6、含酮洛芬 5%的缓释注射剂

酮洛芬	5% (W/V)
苯甲酸苄酯	33% (V/V)
三甘油辛-癸酸酯或油酸乙酯加至	100% (V/V)

实例 7、含酮洛芬 2%的缓释注射剂

取酮洛芬 2.2g, 加入甘油三乙酸酯 100ml，溶解，本制剂用于动物解热、镇痛，对组织刺激性小，缓释效果好。

实例 8、含酮洛芬 7%的缓释注射剂

取 1g 酮洛芬、0.5g HCO，于 90℃熔化，加 5ml 甘油三乙酸酯，研磨，均质化后，加入甘油三乙酸酯至终体积（14ml），即得乳胶状的含酮洛芬 7%的缓释注射剂。

实例 9、含吲哚美辛 6.25%的缓释注射剂

将 0.5g 吲哚美辛和 0.25g HCO，用 1ml 乙醇于 90℃溶（熔）解，加 4ml 甘油三乙酸酯，磁力搅拌并减压至乙醇挥发干净（液体呈混悬状），再加 3ml 甘油三乙酸酯即得。

实例 10、含吲哚美辛 7%的缓释注射剂

将 0.5g 吲哚美辛和 0.25g HCO，用 1ml 乙醇于 90℃溶（熔）解，加 5ml 水，

缓慢搅动，待凝固后，过滤，将固体物干燥，粉碎，加 3ml 甘油三乙酸酯，均质化，再加 4ml 甘油三乙酸酯即得。

实例 11、含吲哚美辛 7%的缓释注射剂

取 0.5g 吲哚美辛，加 1ml 乙醇于 90℃溶解，加 4ml 甘油、6ml 水、0.3gPVP 和 0.2ml Tween-80，均质化即得。

实例 12、含双氯芬酸 7%的缓释注射剂

1g 双氯芬酸、0.5g HCO，用 3ml 乙醇于 90℃溶（熔）解，加 6ml 甘油三乙酸酯，磁力搅拌并减压至乙醇挥发干净（液体呈混悬状），再加 6ml 甘油三乙酸酯即得。

实例 13、含双氯芬酸 10%的缓释注射剂

取 1g 双氯芬酸和 0.5g HCO，加 3ml 乙醇于 90℃溶（熔）解，加 3ml 甘油、3ml 水，搅拌，均质化后加入含 0.3g PVP 和 0.3ml Tween-80 的水溶液至 10ml。

实例 14、含 10%酮洛芬的油剂注射液

取 11g 酮洛芬、0.3g BHT/BHA/PG 复合抗氧化剂，加入 30ml 苯甲酸苄酯、0.5g 三氯叔丁醇、5ml 甲醛缩甘油，搅拌，待酮洛芬溶解后，加入蓖麻油至终体积，搅拌混匀，本剂用于动物解热、镇痛、抗炎，以给药剂量为 3-5mg/kg b.w.，皮下注射，一次用药，药效可维持 24-72 小时。

实例 15、含 4%酮洛芬的注射剂

取 4g 酮洛芬、0.3g BHT/BHA/PG 抗氧化剂、1ml 苯甲醇，加入 96ml 蓖麻油/油酸乙酯（1：1）或加入 96ml 蓖麻油/三甘油辛-癸酸酯，搅拌，均质化，即得。

实例 16、含 8%双氯芬酸注射液

取 5g 双氯芬酸和 1g HCO，加入 45ml 甘油三乙酸酯，在 90℃条件下加热使之基本溶解后，于室温条件下磁力搅拌，待析晶完成后，加入剩余的甘油三乙酸酯至终体积，即得。

实例 17、10%双氯芬酸注射液

取 5g 双氯芬酸、1.2g HCO、15-20ml 乙醇，于 90℃使之溶解，在搅拌条件下冷却，半固化时，加入 10ml 1, 2-丙二醇和 10ml 甘油三乙酸酯，搅拌并均质化，除去乙醇，加入 20ml 甘油三乙酸酯。

实例 18、10%双氯芬酸注射液

取 11g 双氯芬酸、N-甲基-吡咯烷酮 10ml、20ml 苯甲酸苄酯、蓖麻油加至 100%，搅拌混匀，使之溶解即得。

实例 19、本实例为实例 14 制剂在绵羊体内的血药浓度分析

实验动物：健康绵羊 10 只，体重 40-50 公斤，随机分成两组，第 1 组皮下注射实例 14 制剂，给药剂量为 3mg/kg b. w.；第 2 组皮下注射 5% 酮洛芬水剂（制剂组成为酮洛芬 5%、乙醇 20%、PVP 5%、注射用水至 100%），给药剂量为 3mg/kg b. w.。

血样处理及测定方法：不同时间从静脉采血，用乙醚提取，用 HPLC 法分析样品中酮洛芬浓度，内标物为奈普生。实验羊用药后血浆中酮洛芬的浓度（ $\mu\text{g/ml}$ ）示于下表。

采血时间 (h)	0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	14	18	24	48
第 1 组	0.8	1.4	1.6	2.4	2.8	3.5	2.4	1.9	1.6	1.1	0.9	0.5	0.2
第 2 组	2.9	4.1	5.8	3.2	1.9	1.4	0.8	0.5	0.1	0.01	0	0	0

注：表中数值为平均值

据文献结果分析，酮洛芬有效治疗浓度应该在 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 左右。

实例 20、本实例是实例 18 制剂在绵羊体内的血药浓度分析

实验动物为健康绵羊 6 只，体重 35-45 公斤，随机分成两组，第 1 组皮下注射实例 15 制剂，给药剂量为 3mg/kg b. w.；第 2 组皮下注射 5% 双氯酚酸钠注射液（制剂组成：双氯酚酸钠 5%，注射用水加至 100%，现用现配），给药剂量为 3mg/kg b. w.。于给药后不同时间从静脉采血，参考相关文献[卓海通等，中国临床药理学杂志 1998；14（1）44-47] 中的方法，分离纯化样品，并用 HPLC 法测得血浆中双氯酚酸的浓度，结果如下表所示。

采血时间 (h)	0.25	0.5	1	2	3	6	10	15	20	25	40	48
第 1 组	1.5	3.4	2.9	3.1	2.7	2.4	2.1	1.6	1.1	0.5	0.3	0.1
第 2 组	4.6	6.3	6.1	3.2	2.9	1.3	0.4	0.21	0.13	0.05	0	0

注：表中数值为平均值

注射剂的制备需在无菌条件下进行，并且所用的介质及活性成份均应无菌，这是本行业所熟知的，为此，本专利实例中未作详细描述。